

Aberracje chromosomowe jako przyczyna niepłodności męskiej i żeńskiej

Kamila Ziemkiewicz

Zakład Genetyki Medycznej IMiD

kamila.ziemkiewicz@imid.med.pl



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



edu-metgen.imid.med.pl

NIEPŁODNOŚĆ - brak ciąży pomimo regularnego współżycia przez okres 12 miesięcy

- Dotyczy 1 na 7 par (1 na 5)
- Powinna być rozpatrywana w kontekście pary (osoby subfertile, superfertile)
- dominujący czynnik męski 20%
dominujący czynnik żeński 38%
niepłodność u obojga partnerów 27%
przyczyna nieustalona ok.15%
- Zjawisko narastające (szczególnie niepłodność męska)
- Dotyczy ok. 9% mężczyzn i 11% kobiet w wieku reprodukcyjnym
- Nabyta i wrodzona

Niepłodność nabyta 35%

- uraz jąder, skręt jądra
- pozapalna, immunologiczna (reakcje krzyżowe)
- niedrożność / zmniejszona drożność proksymalnego lub dystalnego odcinka dróg moczowo-płciowych u mężczyzn; niedrożność jajowodów u kobiet
- nawracające infekcje dróg moczowo-płciowych
- leki, chemioterapeutyki, radioterapia, sterydy anaboliczne
- choroby ogólnoustrojowe (marskość wątroby, niewydolność nerek)
- zaawansowane żylaki powrózka nasienne
- zabiegi chirurgiczne
- zaburzenia erekcji, ejakulacji
- choroby endokrynologiczne

Niepłodność idiopatyczna 50%

- naturalny proces związany z wiekiem
- tryb życia, używki
- herbicydy, insektycydy
- egzogenne hormony (m.in. przemysłowa produkcja żywności)
- skażenie środowiska (ftalany, bisfenol A, polibromowe difenyle)

Przypuszcza się, że ponad połowa przypadków niepłodności idiopatycznej ma nierozpoznane podłoże genetyczne.

Niepłodność wrodzona ok. 15%

- Może być związana z wadami wrodzonymi (anorchia, wnetrostwo, wrodzony brak nasieniowodów/jajowodów, wady budowy/brak macicy)
- Większość niepłodnych osób ma prawidłowy fenotyp
- W większości przypadków przyczyna genetyczna

Aberracje chromosomowe będące przyczyną niepłodności męskiej i żeńskiej

- I. Aberracje liczbowe chromosomów płci**
- II. Mozaicyzm/chimeryzm chromosomów płci**
- III. Aberracje strukturalne chromosomów płci**
- IV. Rewersja płci (niezgodność płci chromosomowej z metrykalną)**
- V. Aberracje liczbowe autosomów**
- VI. Chromosomy markerowe**
- VII. Fuzje robertsonowskie**
- VIII. Aberracje strukturalne autosomów**

I. Aberracje liczbowe chromosomów płci

Zespół Klinefeltera 47,XXY

- Najczęstsza przyczyna genetyczna hypogonadyzmu i niepłodności męskiej
- 1/500 mężczyzn
- KFS stwierdza się u 5% mężczyzn ze znaczną oligozoospermią i 10% z azoospermią
- Objawy: opóźnione dojrzewanie płciowe, ginekomastia, atrofia i hialinizacja kanalików nasiennych, podwyższony poziom gonadotropin, niski poziom testosteronu. Ale u większości dorosłych pacjentów XXY zgłaszających problem niepłodności brak typowych cech fenotypowych zespołu
- Zatrzymanie spermatogenezy w stadium spermatocyту I rzędu → azoospermia, znaczna oligozoospermia

I. Aberracje liczbowe chromosomów płci

Zespół Klinefeltera c.d.

- Nieliczne plemniki obecne u pacjentów:
 - z mozaicyzmem
 - u 25% młodych pacjentów 47,XXY → znaczenie wczesnej diagnostyki, należy rozważyć mrożenie nasienia u zdiagnozowanych pacjentów
 - Obecność plemników → ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection)
- U pozostałych pacjentów stosuje się ICSI poprzedzone Testicular Sperm Extraction (TESE) – mikrochirurgiczna aspiracja plemników z jądra
- ICSI + PGD : 54% prawidłowych embrionów u par z KFS vs 77,2% w grupie kontrolnej (podwyższony poziom disomii w plemnikach) → zalecana diagnostyka preimplantacyjna
- Urodzone dzieci są zdrowe; 1 przypadek dziecka 47,XXY po ICSI

Niepłodni również pacjenci XXXY i XXYY

I. Aberracje liczbowe chromosomów płci

47,XYY

- 1/1000 mężczyzn
- normospermia → azoospermia
- zaburzenia stężenia hormonów w środowisku gonady
- większość pacjentów 47,XYY jest płodna

I. Aberracje liczbowe chromosomów płci

Zespół Turnera 45,X

- Częstość 1:2000/2500 żywo urodzonych kobiet
- Niewydolność jajników występująca już przed okresem dojrzewania
- Atrezja pęcherzyków jajnikowych
- Spontaniczne dojrzewanie płciowe u 15-30%
- Spontaniczna menarche u 2-5%
- Jedynie od 2 do 5% kobiet z TS jest płodnych (prawdopodobnie mozaicyzm z linią z prawidłową liczbą chromosomów płci)
- Komórki 45,X nie przechodzą prawidłowej mejozy

I. Aberracje liczbowe chromosomów płci

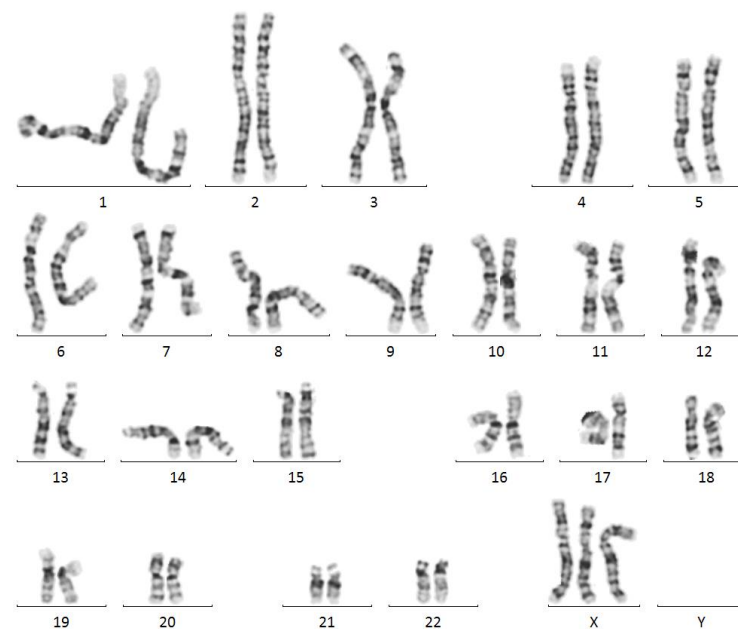
47,XXX

48,XXXX

Część pacjentek płodna i bezobjawowa

Jednakże u pacjentek z trisomią i tetrasomią chromosomu X
Częściej stwierdza się:

- Zaburzenia płodności
- Zaburzenia miesiączkowania
- Przedwczesne wygasanie czynności jajników



47,XXX

II. Mozaicyzm/chimeryzm chromosomów płci

45,X/47XY; 45,X/46,XY; 46,XX/46,XY i inne

- zróżnicowany fenotyp zależny od wielkości i tkankowej specyficzności mozaiki
- hypogonadyzm, nieprawidłowości anatomiczne, oligozoospermia, azoospermia, brak pęcherzyków w jajnikach, dysgeneza gonad

III. Aberracje strukturalne chromosomów płci

Chromosom Y

1. Delecje w obrębie długiego ramienia chromosomu Y

- Druga pod względem częstości (po z. Klinefeltera) genetyczna przyczyna niepłodności
- Stwierdzane u 10-20% mężczyzn z idiopatyczną azoospermią i u 3-5% z oligozoospermią NOA
- U 3,6% niepłodnych mężczyzn (ogółem)
- Region AZF zawiera geny odpowiadające za proces spermatogenezy
- Większość delecji submikroskopowa → wymagają badania molekularnego

III. Aberracje strukturalne chromosomów płci

Chromosom Y

2. Izochromosom Yp

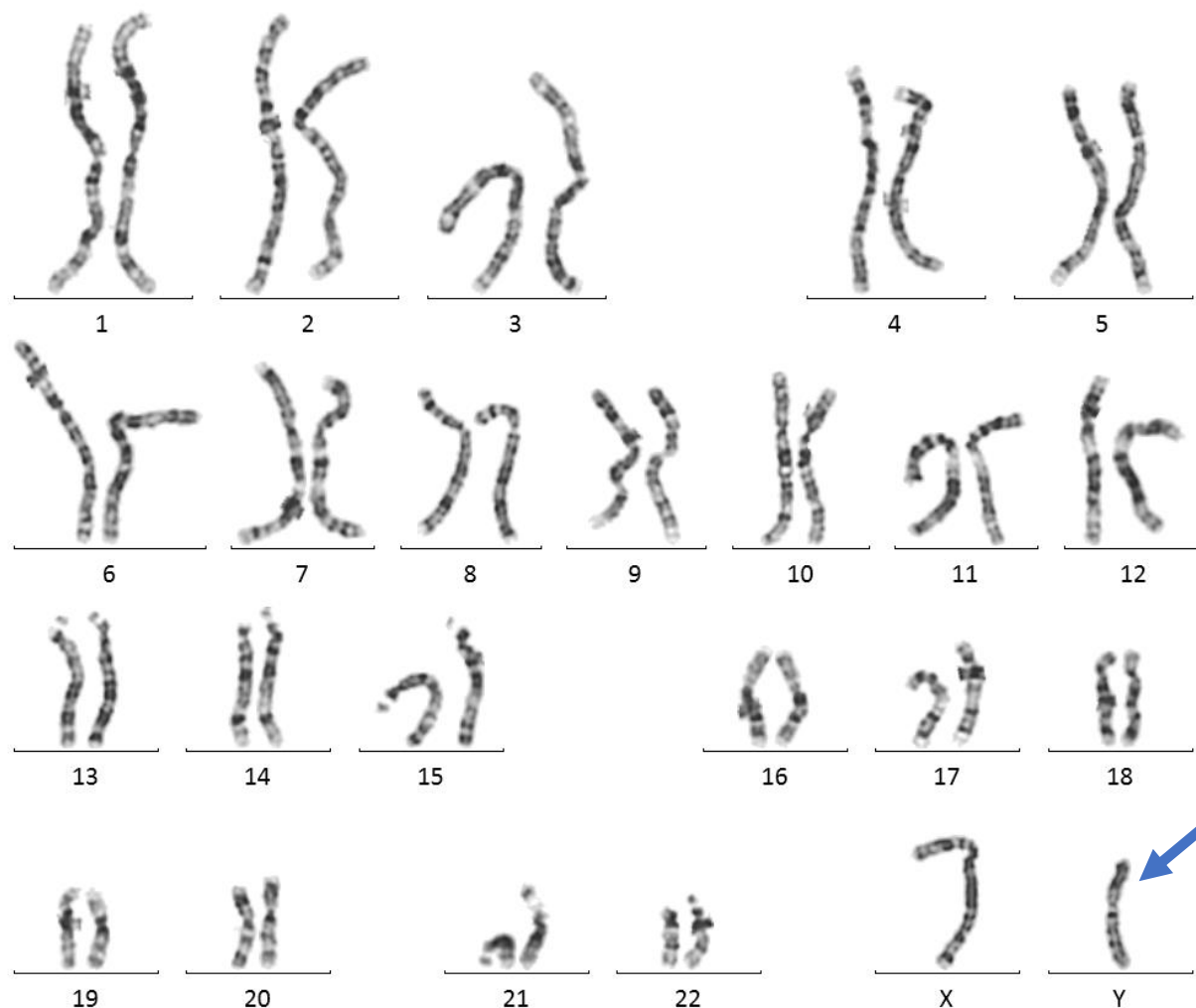
- Cytogenetycznie trudny do rozróżnienia od częściowej del Yq
- Izochromosom Yp - całkowita niepłodność (brak regionu AZF),

3. Izochromosom Yq

- Fenotyp żeński, niepłodność

III. Aberracje strukturalne chromosomów płci

Chromosom Y



46,X,i(Yq)

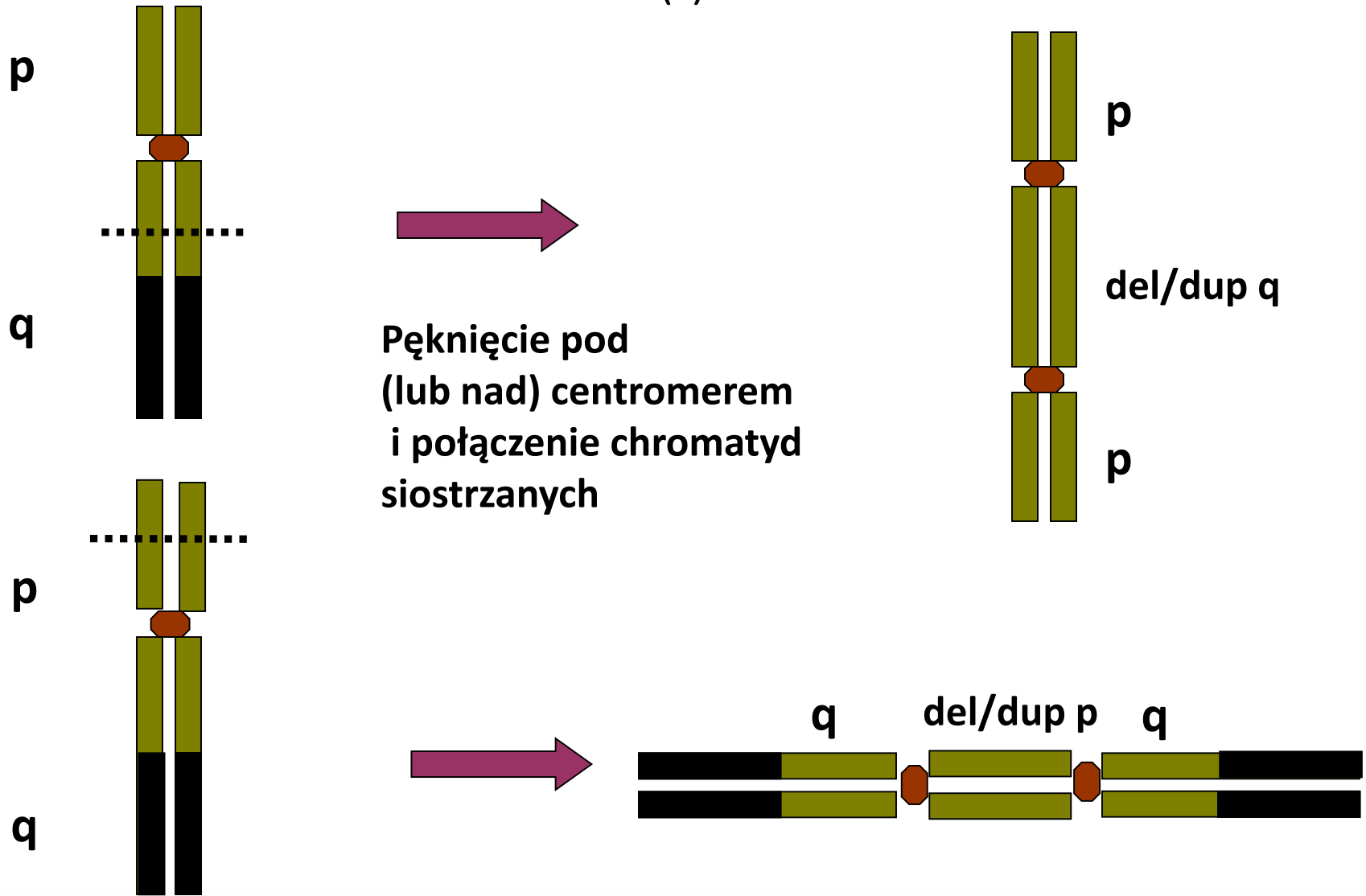
III. Aberracje strukturalne chromosomów płci

Chromosom Y

3. Chromosomy izodicentryczne Yp – idic(Yp) oraz Yq – idic(Yq)

- Nondysjunkcja w trakcie podziałów → w większości przypadków w mozaice z linią 45,X → mos 46,X,idic(Y)/45,X → zróżnicowany fenotyp: od żeńskiego z niepłodnością do męskiego z azoospermią
- Płeć zależy od obecności/braku regionu SRY w chromosomie dicentrycznym oraz w przypadku mozaicyzmu z linią 45,X od „płci gonady” (która linia komórkowa znajduje się w jądrach/jajnikach)
- Niestabilność somatyczna idic(Y) → powstawanie różnych klonów z delecjami interstycjalnymi w idic(Y)

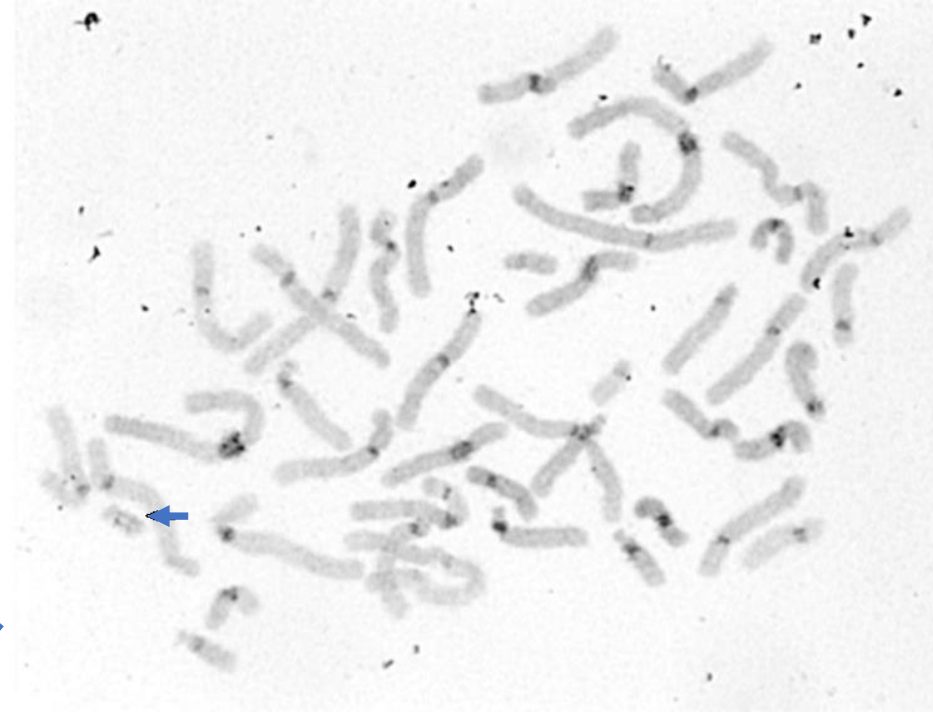
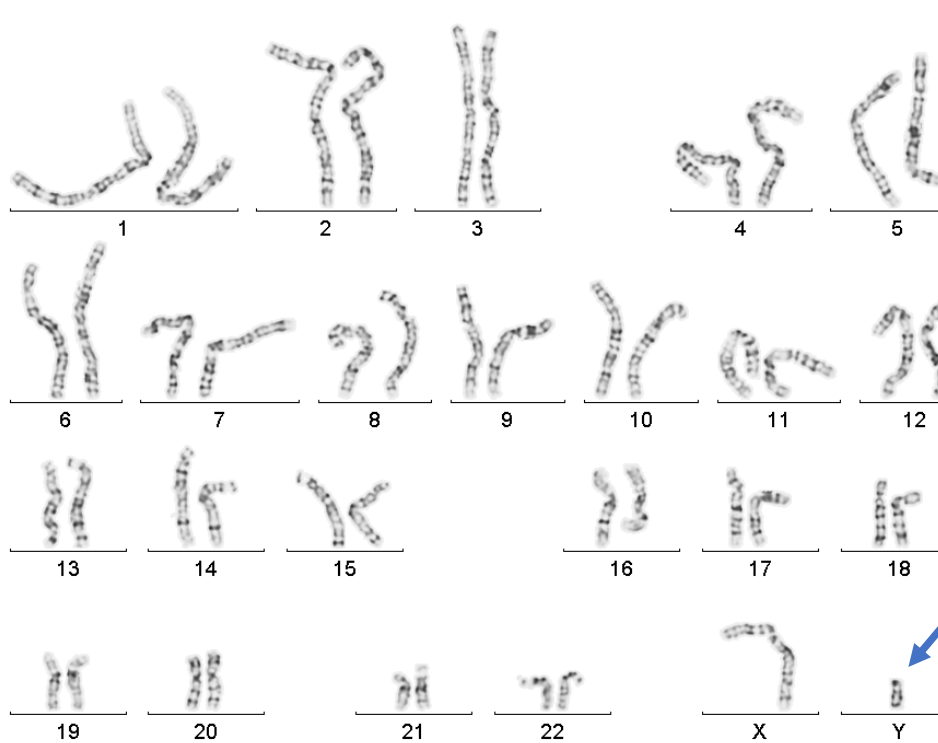
Powstawanie idic(Y)



III. Aberracje strukturalne chromosomów płci

Chromosom Y

Izodicentrycznychromosom idic(Yp)



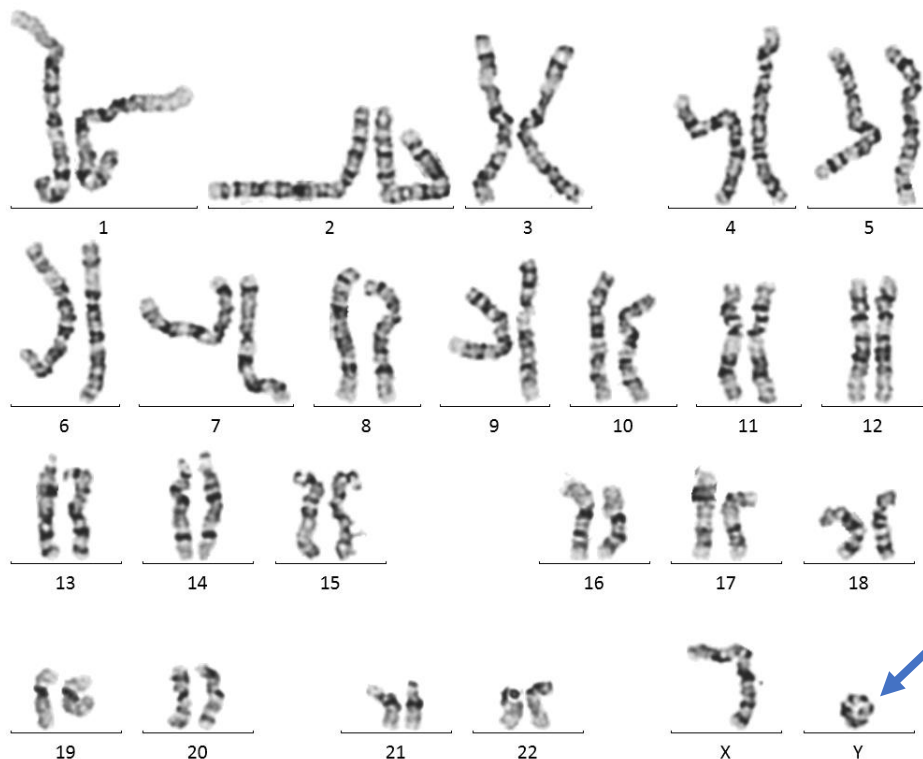
46,X,idic(Y)(q11.2)

III. Aberracje strukturalne chromosomów płci

Chromosom Y

4. Ring Y

- W 70% przypadków r(Y) w mozaice z 45,X → zróżnicowany fenotyp

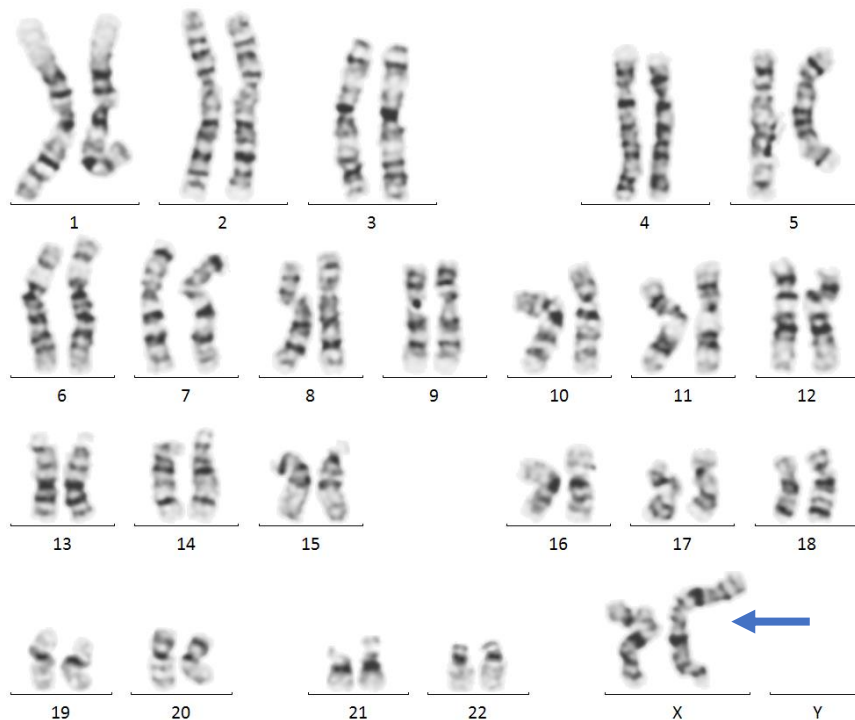


46,X,r(Y)

III. Aberracje strukturalne chromosomów płci

Chromosom X

1. Najczęstszy i(Xq) - izochromosom długich ramion chromosomu X
 - i(Xq) → monosomia Xp → **zespół Turnera**
 - W większości przypadków i(Xq) w mozaice z 45,X

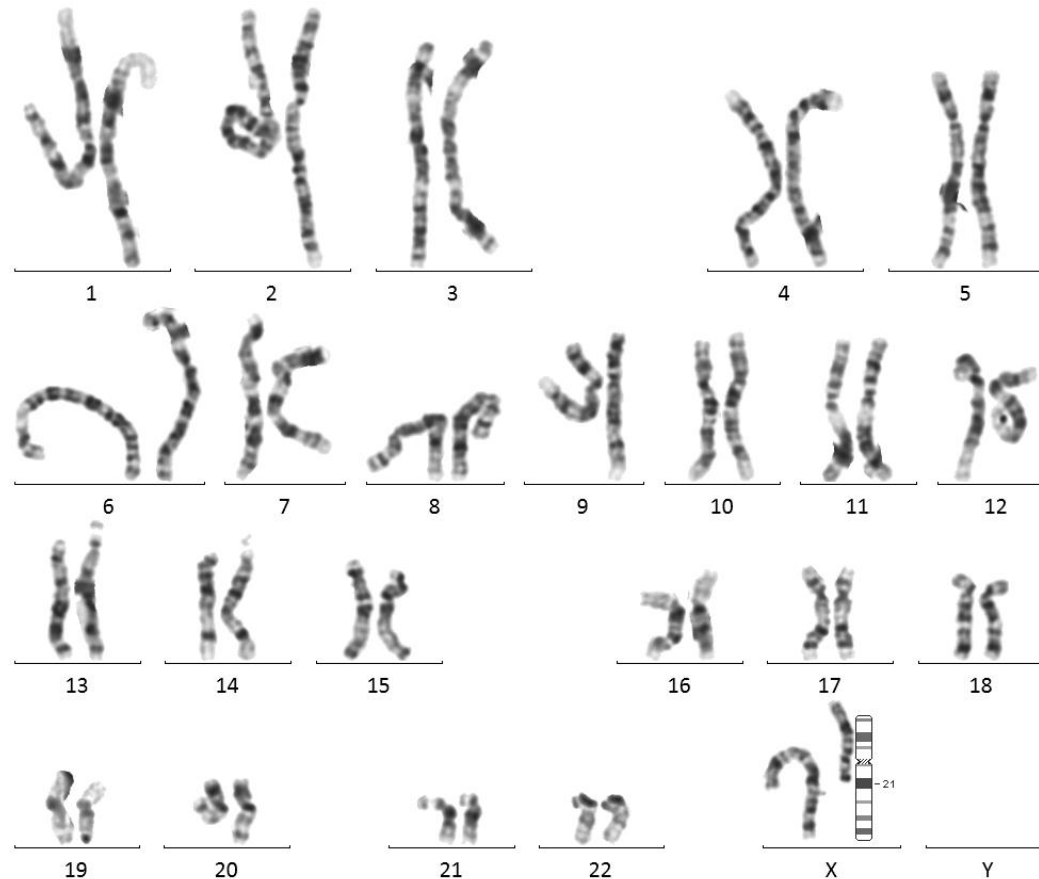


46,X,i(X)(q10)

III. Aberracje strukturalne chromosomów płci

Chromosom X

2. Delecje w obrebie Xq

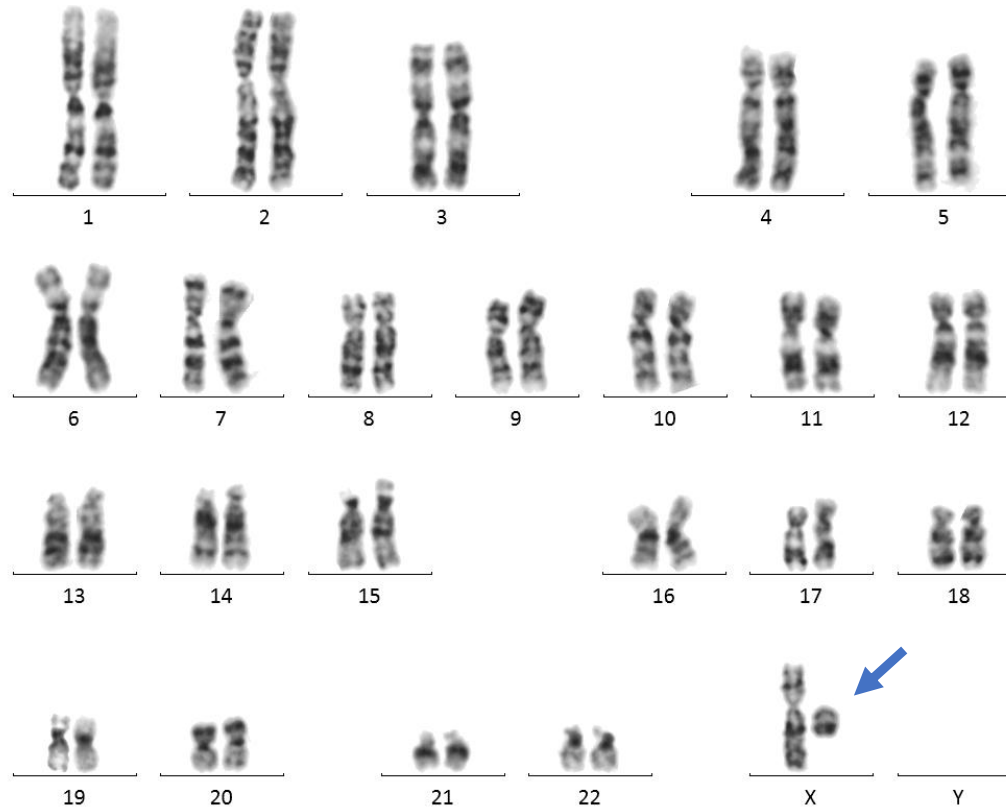


46,X,del(X)(q21)

III. Aberracje strukturalne chromosomów płci

Chromosom X

3. Chromosomy pierścieniowe



46,X,r(X)

IV. Rewersja płci

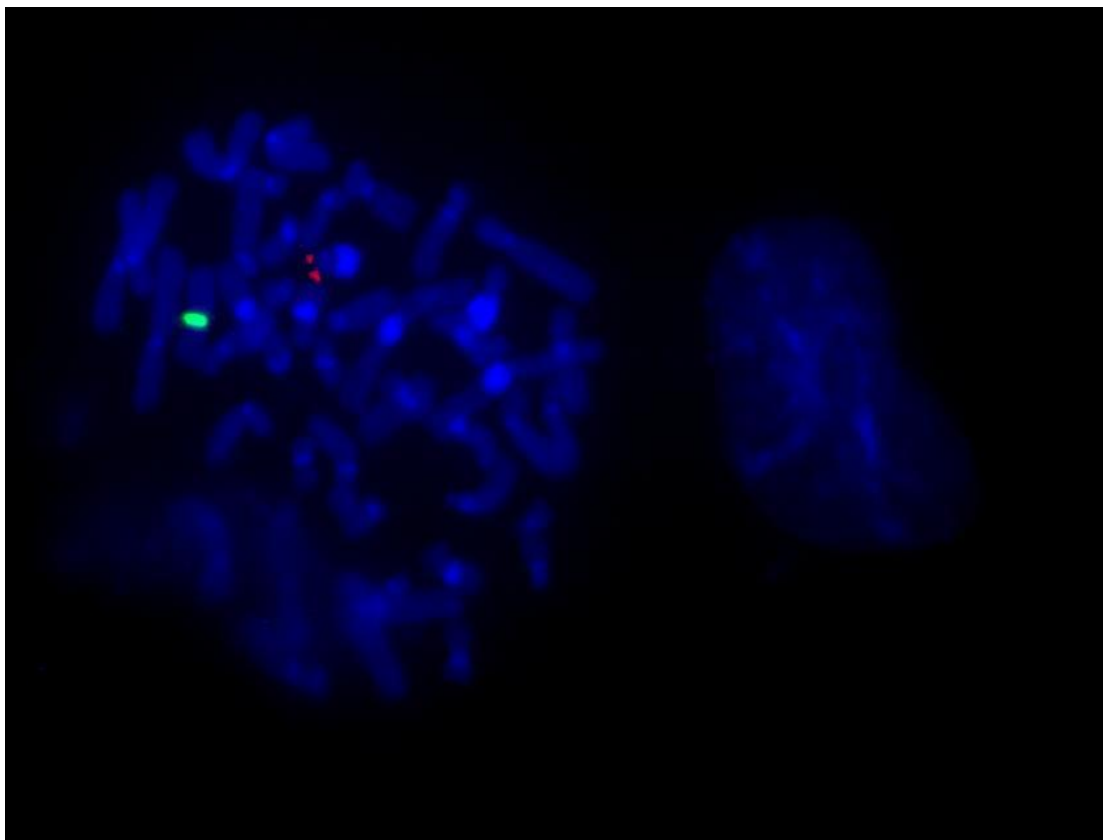
Mężczyzna 46,XX SRY+

- 1/ 25 000 noworodków
- W 90% przypadków stwierdza się region SRY na chromosomie X lub autosomie
- Najczęściej skutek nieprawidłowej rekombinacji X-Y podczas ojcowskiej spermatogenezy
- Prawidłowe zewnętrzne i wewnętrzne narządy płciowe
- Azoospermia – brak regionu AZF

Kobieta 46,XY SRY-

- Opóźnione dojrzewanie płciowe
- Pierwotny brak miesiączki
- Dysgeneza gonad

VIII. Aberracje strukturalne autosomów



Sonda SRY

Sonda CEPX (kontrolna)

V. Aberracje liczbowe autosomów

47,XY,+21

- pierwotna, postępująca z wiekiem niewydolność gonadotropowa
- zaburzona spermatogeneza → znacznie obniżona płodność/
całkowita niepłodność
- przypadki płodnych mężczyzn 47,XY,+21 i płodnych kobiet 47,XX+21
- zalecana diagnostyka prenatalna
- ryzyko trisomii u potomstwa mężczyzn jest niższe niż w przypadku potomstwa kobiet z zespołem Downa

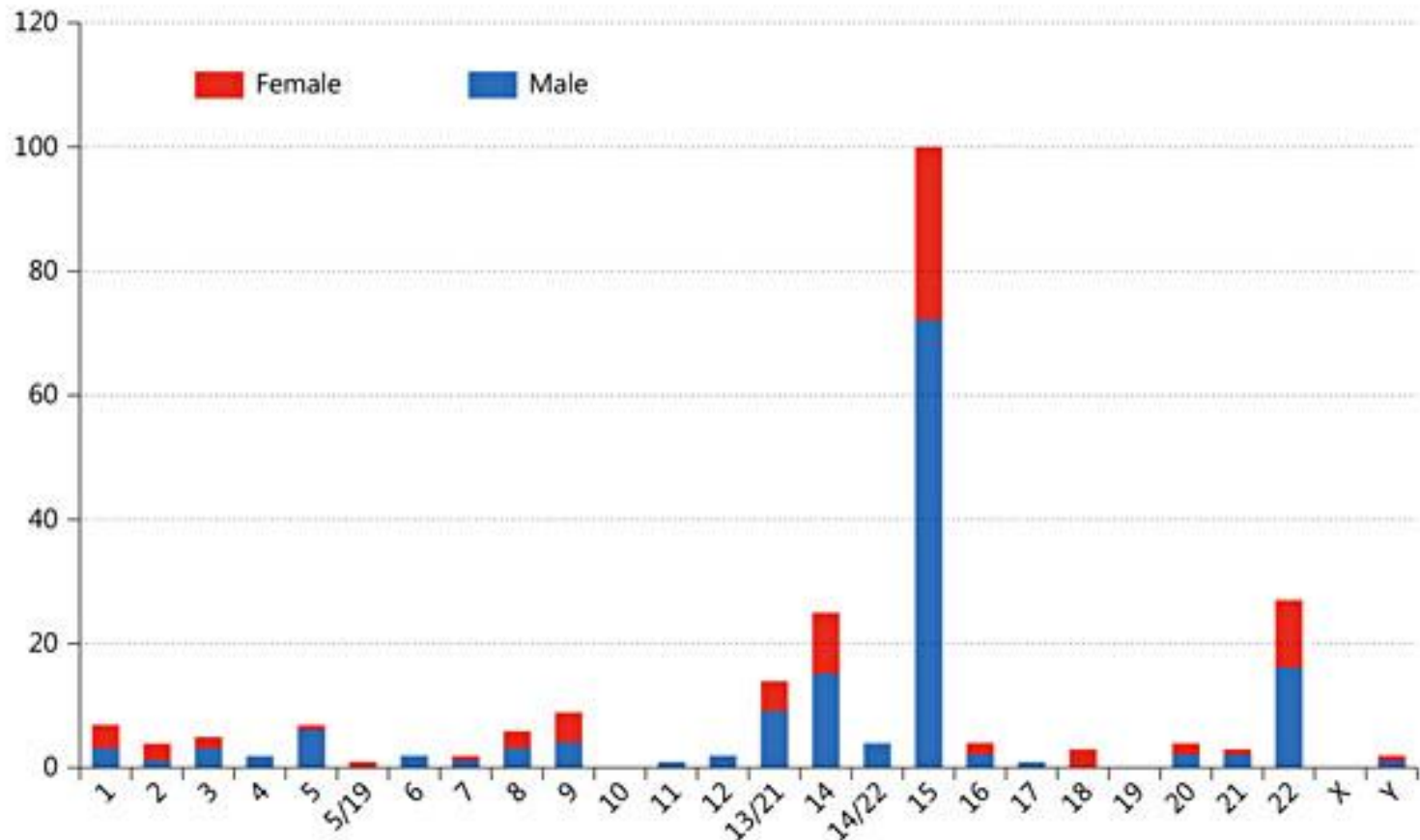
VI. Chromosomy markerowe

Small Supernumerary Marker Chromosomes (sSMC)

- **małe, dodatkowe chromosomy markerowe niemożliwe do scharakteryzowania przy użyciu technik cytogenetyki klasycznej**
- **u 0,044% żywo urodzonych**
- **większa 3x częstość występowania u pacjentów z niepłodnością**
- **u niepłodnych pacjentów większa częstość występowania u mężczyzn
mężczyźni 7.5 : 1 kobiety (0,165% vs 0,022%)**
- **większość pochodzi od chromosomów akrocentrycznych**
- **najczęstsze są chromosomy markerowe pochodzące od chromosomu 15**

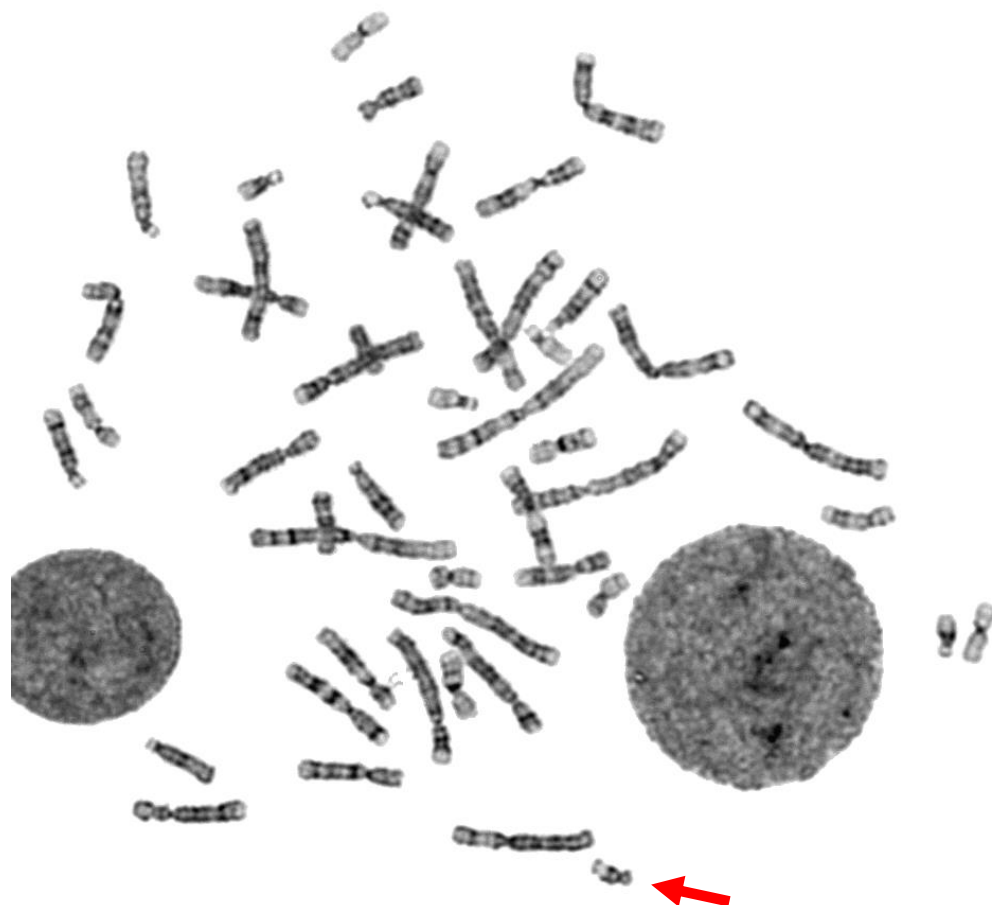
VI. Chromosomy markerowe

Chromosomal distribution of sSMC in 234 infertile patients depicted by gender



Źródło: Small Supernumerary Marker Chromosome in Human Infertility,
Cytogenet Genome Res 2015; 146: 100-108

VI. Chromosomy markerowe



47,XY,+mar

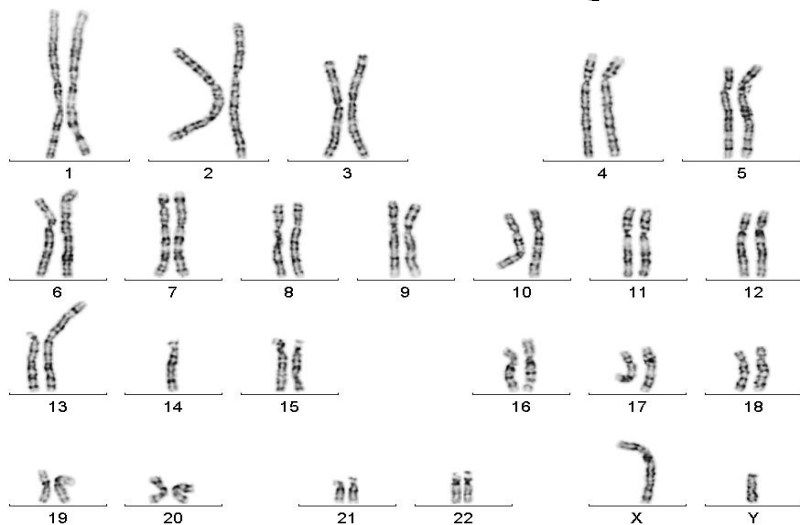
Wpływ sSMC na mejozę i zrównoważenie gamet

- **Niesparowana chromatyna preferencyjnie asocjuje do biwalentu XY, co zaburza i zatrzymuje mejozę.**
Podobne zjawisko zaobserwowano u nosicieli translokacji robertsonowskich i wzajemnych
- **Dodatkowy chromosom może wywoływać efekt mechaniczny zwiększając ryzyko nondysjunkcji (→ wzrost ryzyka aneuploidii chromosomów płci oraz 18, 21 i 22 pary)**
- **Prawdopodobieństwo niezrównoważenia gamet pod względem sSMC jest zróżnicowane i zależy od rodzaju i wielkości sSMC**
- **Czynnik mechaniczny w zaburzaniu płodności dominuje nad genetycznym (niezrównoważenie euchromatynowe stwierdza się tylko w 30% przypadków, tylko w 1,2% przypadków sSMC zidentyfikowano geny mogące mieć związek z niepłodnością)**

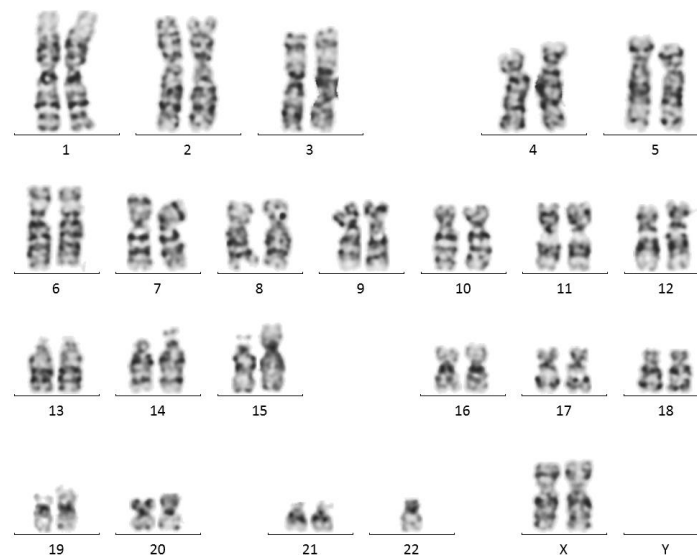
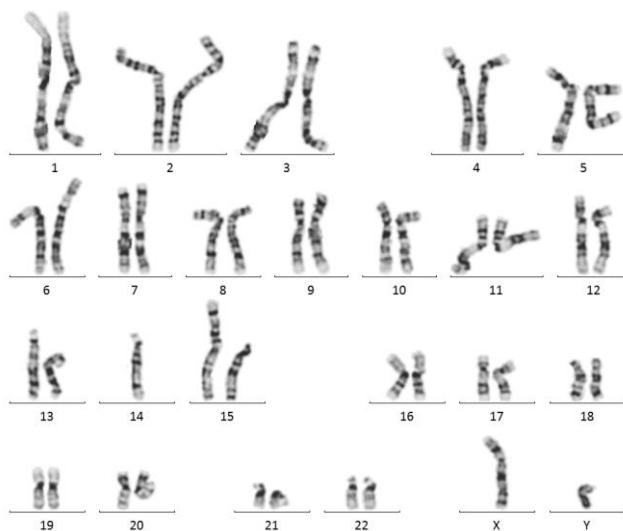
VI. Chromosomy markerowe

- **48,8% zostało odziedziczonych (powodują obniżenie płodności a nie niepłodność)**
- **odziedziczone markery w 88,2% z chromosomów akrocentrycznych**
- **dziedziczenie od matki 2.4 x częstsze i częściej stwierdzone u niepłodnych mężczyzn → większy wpływ markera na spermatogenezę niż oogenezę**
- **sSMC dziedziczone od matki częściej zaburzają płodność synów a dziedziczone od ojców płodność córek**

VII. Translokacje robertsonowskie



45,XY,der(13;14)(q10;q10)



45,XX,der(15;22)(q10;q10)

45,XY,der(14;15)(q10;q10)

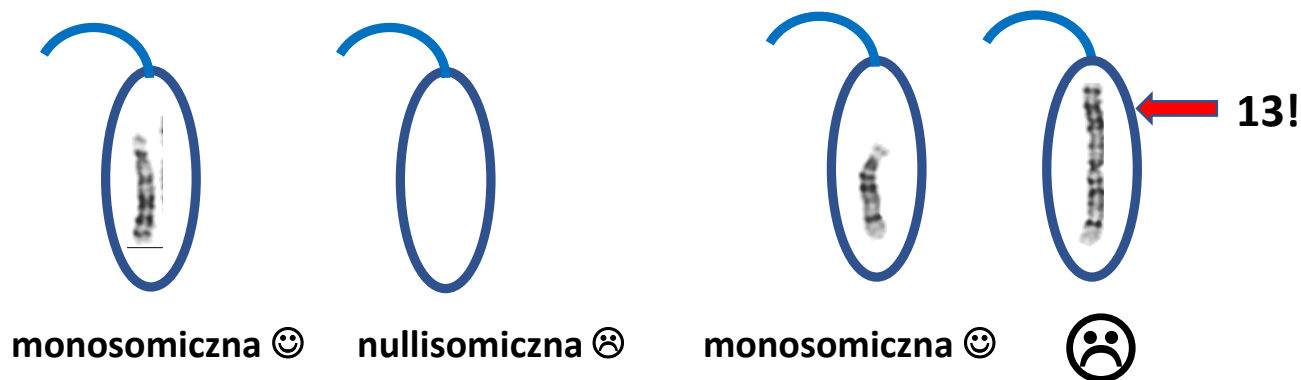
VII. Fuzje robertsonowskie

Translokacje robertsonowskie

- **7 x częstsze u niepłodnych mężczyzn niż u płodnych**
- **13 x częstsze u mężczyzn z oligozoospermia**
- **Produkt translokacji interferuje z biwalentem X-Y tworząc triwalent → nieprawidłowa rekombinacja, zaburzenia spermatogenezy → zatrzymanie nieprawidłowych komórek na etapie spermatogenezy**
- **Nie powodują niepłodności bezpośrednio ale znacznie zmniejszają szansę na poczęcie (oligospermia, azoospermia) i donoszenie ciąży (zarodki z nie zrównoważonym kariotypem)**

VII. Fuzje robertsonowskie

Gamety nosiciela translokacji robertsonowskiej 45,XY,der(13;14)(q10;q10)



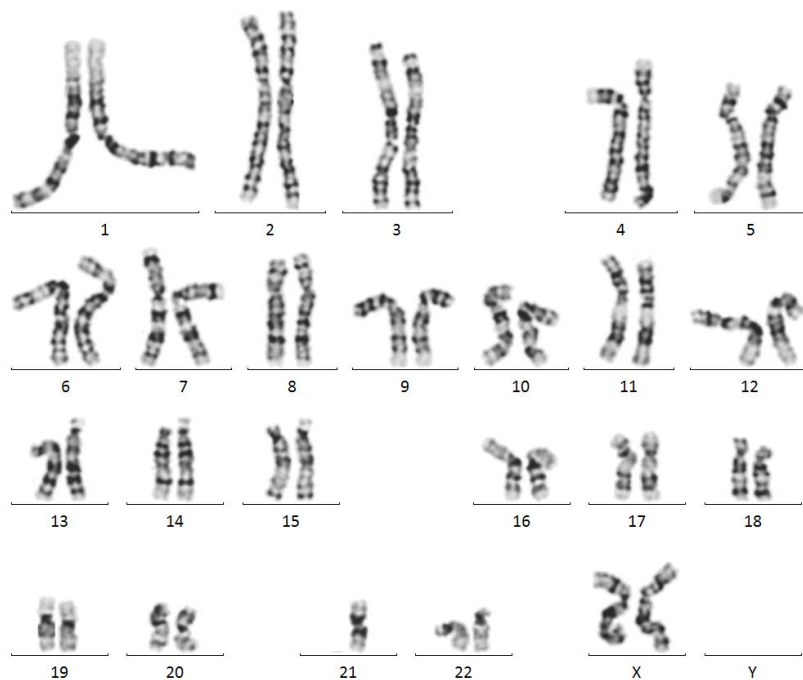
50% gamet nieprawidłowych

50% teoretyczne ryzyko zarodka z niechrónnoważonym kariotypem (ryzyko 1:2)

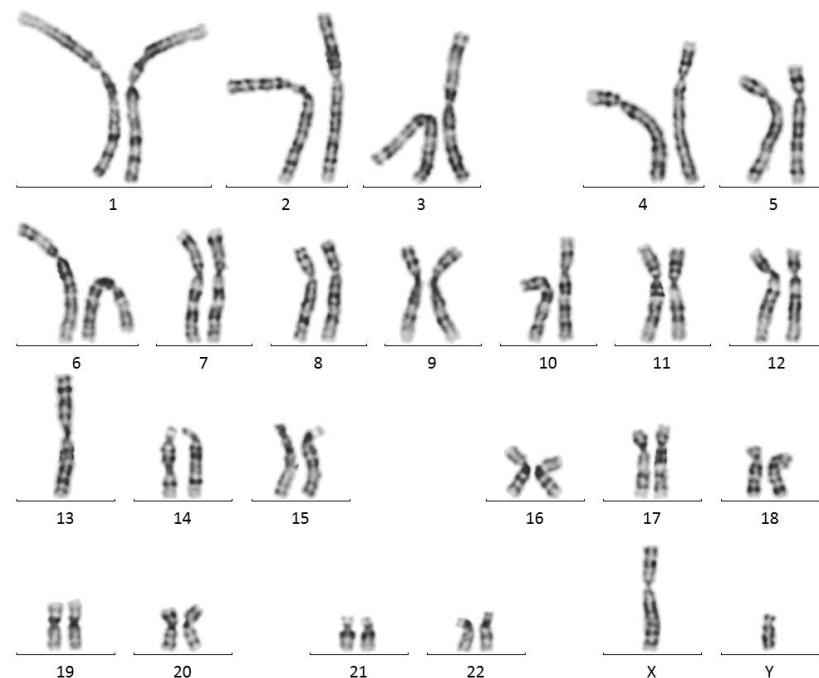
Teoretyczne ryzyko kariotypu 47,XX,+13,der(13;14)(q10;q10) 1:4 !

Rzeczywiste ryzyko jest niższe!

VII. Fuzje robertsonowskie



45,XX,der(21;21)(q10;q10)



45,XY,der(13;13)(q10;q10)

VII. Fuzje robertsonowskie



45,XX,der(14;14)(q10;q10)

VIII. Aberracje strukturalne autosomów

1. Translokacje chromosomy Y/ autosom

- **Niesparowane fragmenty chromosomów zaburzają powstanie biwalentu X-Y w mejozie → zatrzymanie spermatogenezy → oligospermia**

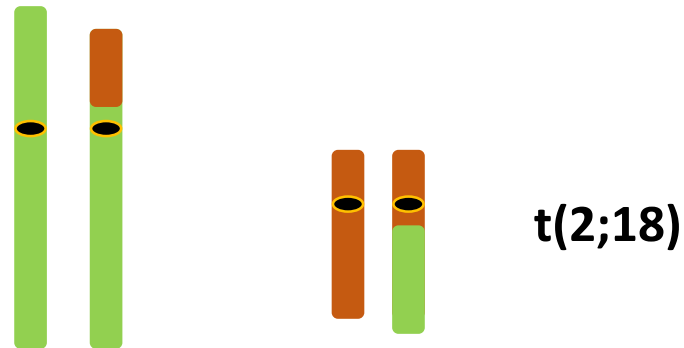
2. Translokacje X/ autosom i autosom/autosom

- **Nie powodują niepłodności bezpośrednio ale znacznie zmniejszają szansę na poczęcie i donoszenie ciąży**
- **formowanie krzyży i pętli w mejozie**
- **zaburzenie rekombinacji**
- **powstawanie nieprawidłowych gamet → niezrównoważone genetycznie i wczesnie obumierające zarodki → niepowodzenia rozrodu u nosiciela**
- **zatrzymanie spermatogenezy**

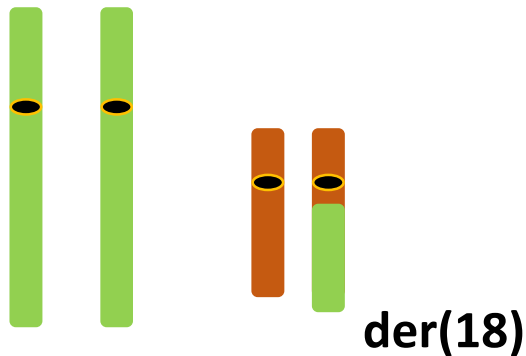
Zrównoważone aberracje (translokacje, insercje, inwersje) obniżają ilość prawidłowych gamet oraz wiążą się z ryzykiem częściowych trisomii i monosomii chromosomów u potomstwa nosiciela.

VIII. Aberracje strukturalne autosomów

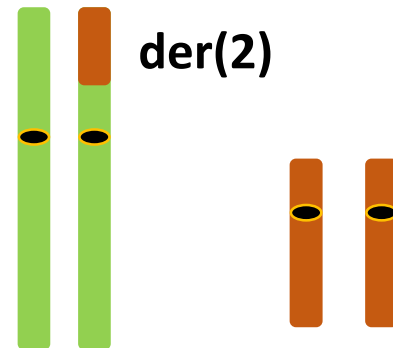
Translokacje zrównoważone



1. Kariotyp niezrównoważony z częściowymi trisomią 2p i monosomią 18q

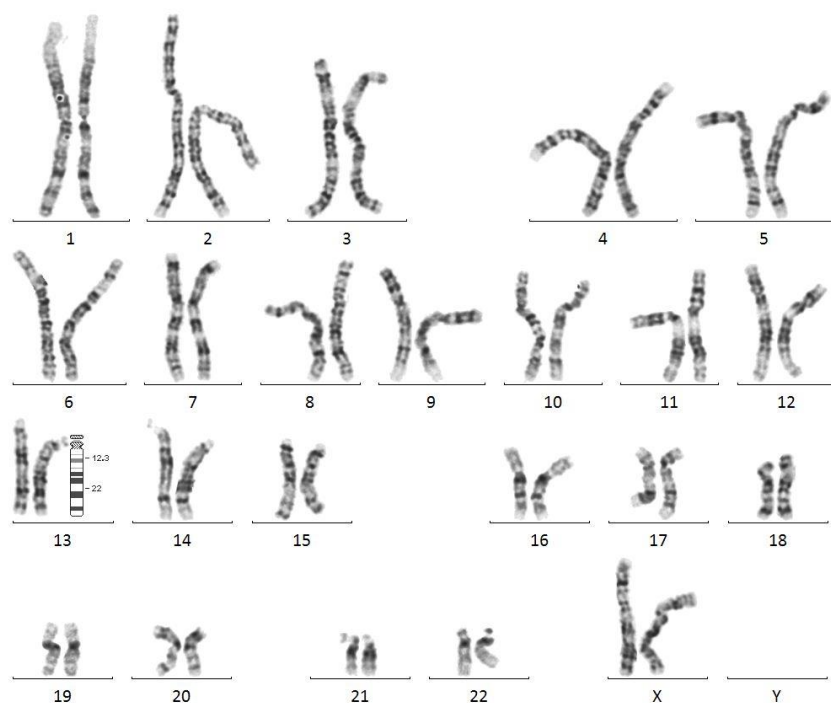


2. Niezrównoważony z częściowymi monosomią 2p i trisomią 18q



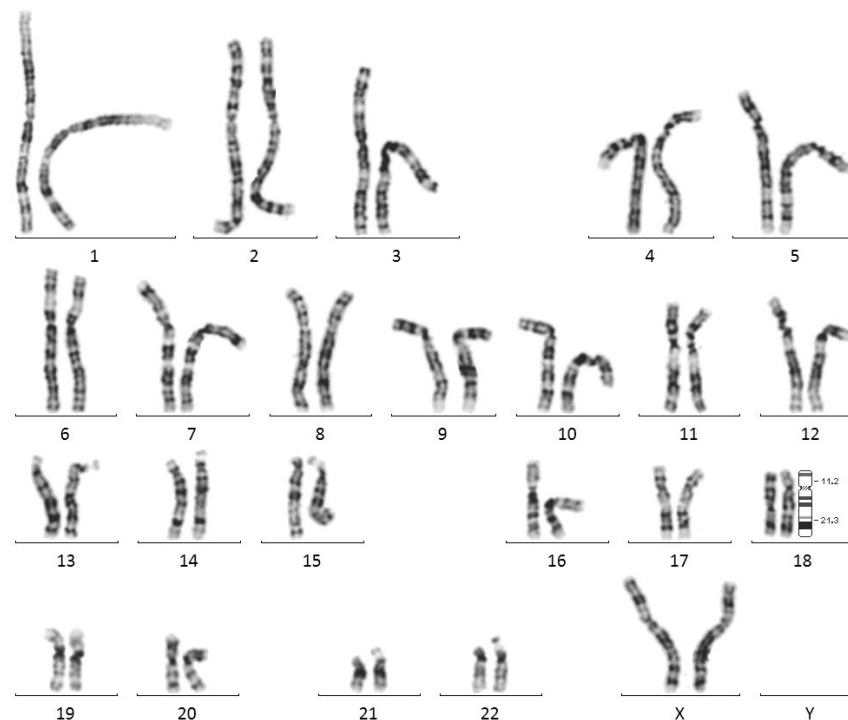
VIII. Aberracje strukturalne autosomów

3. Inwersje



46,XX,inv(13)(q12.3q22)

Inwersja paracentryczna



46,XX,inv(18)(p11.2q21.3)

Inwersja pericentryczna

VIII. Aberracje strukturalne autosomów

3. Inwersje

